

# PHOSPHORYLCHOLINE GROUP-CONTAINING POLYMER AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

**Publication number:** JP2003040942

**Publication date:** 2003-02-13

**Inventor:** MIYAZAWA KAZUYUKI; HARIKI TOSHIO; WINNIK FRANCOISE

**Applicant:** SHISEIDO CO LTD

**Classification:**

- international: A61K8/72; A61K8/00; A61K31/80; A61P17/16;  
A61Q19/00; C08F230/02; A61K8/72; A61K8/00;  
A61K31/74; A61P17/00; A61Q19/00; C08F230/00;  
(IPC1-7): C08F230/02; A61K7/00; A61K7/48;  
A61K31/80; A61P17/16

- european:

**Application number:** JP20020061759 20020307

**Priority number(s):** JP20020061759 20020307; JP20010152309 20010522

Report a data error here

## Abstract of JP2003040942

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a phosphorylcholine group-containing polymer which can be applied widely as a biocompatible material and to provide a method for producing a biocompatible polymer which satisfies the most appropriate properties required for uses. **SOLUTION:** The method for producing the phosphorylcholine group- containing polymer is specific in adding a phosphorylcholine group to a polymer by reacting a compound containing an aldehyde form obtained by oxidative decomposition of glycelophosphorylcholine, with a polymer having an amino group.

---

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 ( J P )

(12) 公 開 特 許 公 報 ( A )

(11) 特許出願公開番号

特開2003-40942

( P2003-40942A )

(43) 公開日 平成15年 2 月13日 (2003. 2. 13)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコ-ト <sup>8</sup> (参考)
C 0 8 F 230/02		C 0 8 F 230/02	4 C 0 8 3
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	J 4 C 0 8 6
7/48		7/48	4 J 1 0 0
31/80		31/80	
A 6 1 P 17/16		A 6 1 P 17/16	
審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 13 頁)			

(21) 出願番号	特願2002-61759 ( P2002-61759 )	(71) 出願人	000001959 株式会社資生堂 東京都中央区銀座 7 丁目 5 番 5 号
(22) 出願日	平成14年 3 月 7 日 (2002. 3. 7)	(72) 発明者	宮沢 和之 神奈川県横浜市都筑区早渕 2-2-1 株 式会社資生堂リサーチセンター (新横浜) 内
(31) 優先権主張番号	特願2001-152309 ( P2001-152309 )	(74) 代理人	100094570 弁理士 ▲高▼野 俊彦
(32) 優先日	平成13年 5 月22日 (2001. 5. 22)		
(33) 優先権主張国	日本 ( J P )		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ホスホリルコリン基含有重合体及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 生体適合性材料として利用範囲の広いホスホリルコリン基含有重合体を提供すること。用途に必要な最適性能を満足する生体適合性ポリマーの製造方法を提供すること。

【解決手段】 グリセロホスホリルコリンの酸化的解裂反応により得られるアルデヒド体を含有する化合物を、アミノ基を有する重合体に反応させることによりホスホリルコリン基が付加した重合体を得ること特徴とするホスホリルコリン基含有重合体の製造方法。



反応により得られるアルデヒド体を含有する化合物を、アミノ基を有する重合体に反応させることによりホスホリルコリン基が付加した重合体を得ることを特徴とするホスホリルコリン基含有重合体の製造方法。

【請求項7】請求項1、2、4、5記載のいずれかの重合体を含有する皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ホスホリルコリン基含有重合体、その中間重合体及び製造方法に関する。本発明のホスホリルコリン基含有重合体は、生体適合性、保湿性に優れ、医用高分子材料として有用である。具体的には、例えば、人工臓器、生体膜、医療用具のコーティング剤、ドラッグデリバリー、化粧品配合成分として利用される。また、本発明は、ホスホリルコリン基含有重合体を含有する皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ホスホリルコリン基を有する重合体は生体適合性材料として開発されている。ホスホリルコリン基を有する重合体の合成法としては、主に、水酸基を有するアクリル系モノマーと2-クロロ-1,3,2-ジオキサホスホラン-2-オキシドを反応させ、更にトリメチルアミンにより4級アンモニウムとすることによりホスホリルコリン構造を有するモノマーを合成し、これを重合する方法が採られてきた。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記の方法ではモノマーの溶解性の問題から、重合溶媒としてメタノール、エタノール、クロロホルム等、連鎖移動触媒として知られる有機溶媒を用いる必要があるため、高分子量のポリマーの製造が難しい。また、反応を厳密な無水条件下に行う必要があり、手法が煩雑である。

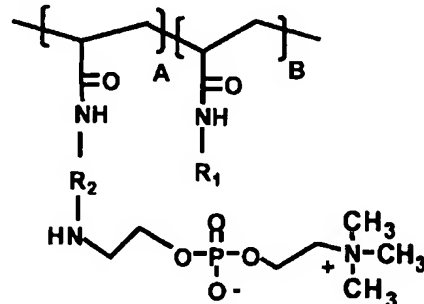
【0004】また、ホスホリルコリン基を側鎖に有する単量体を重合する従来の製造方法では、ホスホリルコリン基の立体障害から、重合収率が低下するあるいは希望する重合体が得られないという問題がある。さらに、重合条件によりホスホリルコリン基の安定性に問題が生じる。

【0005】本発明者らは、上述の観点から、ホスホリルコリン基含有重合体の製造方法について鋭意研究した結果、ホスホリルコリン基を含有する化合物と、この化合物と反応する官能基を有する重合体とを反応させると、重合体の側鎖における高分子反応により、簡便かつ高い汎用性をもってホスホリルコリン構造を有する重合体を得られることを見出し、本発明を完成するに至った。さらに、本発明のホスホリルコリン構造を有する重合体を皮膚外用剤に配合すると優れた保湿性を有する皮膚外用剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、下記一般式(1)で示される繰り返し単位を有する、ホスホリルコリン基含有重合体を提供するものである。

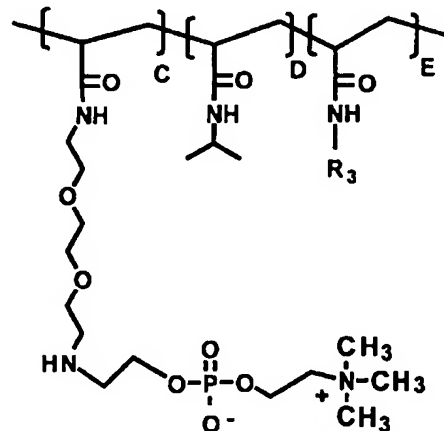
【化6】



(1) R<sub>1</sub>は炭素原子数1～30の直鎖又は分岐アルキル基を表わす。R<sub>2</sub>はCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>、または、炭素原子数1～6の直鎖又は分岐アルキル基を表わす。

【0007】また、本発明は、下記一般式(2)で示される繰り返し単位を有する、ホスホリルコリン基含有重合体を提供するものである。

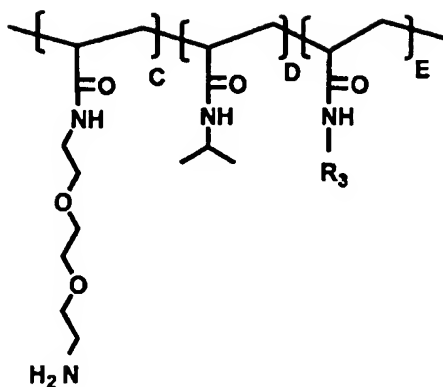
【化7】



(2) R<sub>3</sub>は炭素原子数6～30の直鎖又は分岐アルキル基を表わす。

【0008】さらに、本発明は、下記一般式(3)で示される繰り返し単位を有する重合体を提供するものである。

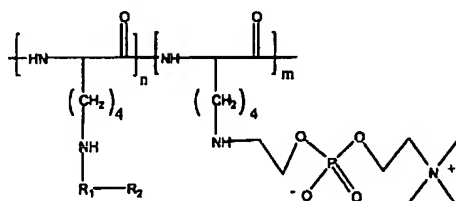
【化8】



(3)  $R_3$ は炭素原子数6～30の直鎖又は分岐アルキル基を表わす。

【0009】また、本発明は、下記一般式(4)で示される繰り返し単位を有する、ホスホリルコリン基含有重合体を提供するものである。

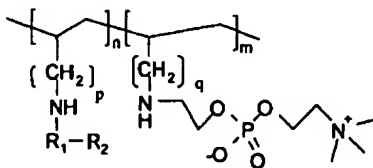
【化9】



(4)  $R_1$ は、H、カルボニル基(CO)、アミド基(CONH)、エステル基(COO)を表わす。又は $R_1$ を介さずNHが $R_2$ に直接結合する。 $R_2$ は、炭素原子数1～22の直鎖または分岐アルキル基、炭素原子数1～22の直鎖または分岐パーフルオロアルキル基、炭素原子数5～12の環状アルキル基、芳香族基、又は繰り返し単位1～20のエチレンオキシド若しくはプロピレンオキシド基を表わす。

【0010】下記一般式(5)で示される繰り返し単位を有する、ホスホリルコリン基含有重合体。

【化10】



(5)  $R_1$ は、H、カルボニル基(CO)、アミド基(CONH)、エステル基(COO)を表わす。又は $R_1$ を介さずNHが $R_2$ に直接結合する。 $R_2$ は、炭素原子数1～22の直鎖または分岐アルキル基、炭素原子数1～22の直鎖または分岐パーフルオロアルキル基、炭素原子数5～12の環状アルキル基、芳香族基、又は繰り返し単位1～20のエチレンオキシド若しくはプロピレンオキシド基を表わす。 $p$ 及び $q$ は、それぞれ1～6の整数を表わす。

【0011】また、本発明は、グリセロホスホリルコリンの酸化的解裂反応により得られるアルデヒド体を含む化合物を、アミノ基を有する重合体に反応させることによりホスホリルコリン基が付加した重合体を得ることを特徴とするホスホリルコリン基含有重合体の製造方法を提供するものである。

【0012】さらに、本発明は、上記一般式(1)、(2)、(4)または(5)のいずれかのホスホリルコリン基含有重合体を含む皮膚外用剤を提供するものである。

【0013】

【発明の実施の形態】以下、本発明について詳述する。

【0014】ホスホリルコリン基含有重合体の製造方法は2通りの製造方法が挙げられる。

①：1つはアミノ基を有するポリマーを調製し、グリセロホスホリルコリンの酸化的解裂反応により得られたアルデヒド体あるいはハイドレート体との還元的アミノ化反応によりホスホリルコリン基の付加した重合体を得る方法である。

②：2つめはアミノ基を有するモノマーを調製し、同様にグリセロホスホリルコリンの酸化的解裂反応により得られたアルデヒド体あるいはハイドレート体との還元的アミノ化反応によりホスホリルコリンの付加したモノマーを得て、これを公知の方法により重合する方法である。

【0015】本発明のホスホリルコリン基構造含有重合体はいずれかの方法により製造できる。しかしながら、従来一般に行われている②の方法は、ホスホリルコリン基の立体障害から、重合収率が低下したりあるいは希望する重合体を得られないという場合があり、好ましくない。さらに、希望する重合体を得るための重合条件によりホスホリルコリン基の安定性に問題が生じる場合がある。

【0016】①の高分子反応による本発明の製造方法は重合収率が高く、また、生体適合性高分子材料等の具体的用途に最適なホスホリルコリン基含有重合体を自由に設計できるという大きな利点がある。例えば、ホスホリルコリン基に影響されことなく、主鎖の重合体の構造、分子量を自由に設計して用途に最適な材料を得て、その後に任意の量のホスホリルコリン基を付加させ、目的とする機能性高分子材料を容易に得ることが出来る。

【0017】本発明の①の方法において、グリセロホスホリルコリンの酸化的解裂反応により得られるアルデヒド体を含む化合物は、公知のグリセロホスホリルコリン基を、公知の方法により酸化的解裂を行わせるもので、極めて簡単なステップである。この反応は、1, 2-ジオールを過ヨウ素酸、或いは過ヨウ素酸塩を用いて酸化することにより結合を開裂させ、2つのアルデヒド体を得るものであり、本法の場合、ホスホリルコリンアルデヒド体とホルムアルデヒドを生成する。反応は通常

水中または水を含む有機溶媒中で行われる。反応温度は0度から室温である。アルデヒド体は水中で平衡反応を経てハイドレートとなることもあるが、続くアミンとの反応には影響しない。

【0018】アミノ基を有する重合体は特に限定されない。重合体の側鎖に、グリセロホスホリルコリンの酸化的解裂反応により得られるアルデヒド体が反応できるアミノ基があればよい。公知の重合体を使用できる。公知のモノマーを公知の方法により重合させて、目的とする用途に合った重合体の主鎖を設計できる。重合体の主鎖には、アクリル系、ビニル系、ポリエチレンオキシド、ポリアルキルシロキサン等の合成高分子；多糖類、蛋白質（ペプチド）等の天然高分子を用いることもできる。合成高分子の形態は、ランダムコポリマー、ブロックコポリマー、グラフトコポリマー等、用途に応じて設計できる。アミノ基を有するためには、例えば、（メタ）アクリルアミド系モノマーを重合させる。アミノ基の含有量により、最終目的物のホスホリルコリン基含有量を設計できる。（メタ）アクリルアミド系モノマーと他の公知のビニルモノマーとを共重合させることにより、目的の用途に合わせて、自由な高分子設計が可能となる。重合方法としては、アゾ系、過酸化物系、金属触媒等の重合開始剤を用いたアクリル、ビニル系モノマーの重合の他、プラズマを用いた方法も可能である。通常の重合開始剤を用いた場合、無保護のアミノ基が効率的な重合を妨げることがあるので、保護した後重合し、脱保護というプロセスを採ることもある。

【0019】グリセロホスホリルコリンの酸化的解裂反応により得られるアルデヒド体（若しくはハイドレート体重合体）を重合体のアミノ基に結合させる還元のアミノ化反応は、両者を溶媒中に攪拌することにより容易に行うことが出来る。この反応は両者を水或いはアルコール中に溶解し（第三成分の有機溶媒を混合しても良い）、イミンを形成させた後、これを還元剤により還元して2級アミンを得るものである。還元剤としてはシアノホウ素酸ナトリウム等マイルドな還元剤が好ましいが、ホスホリルコリンが安定な限り、他の還元剤を用いることも可能である。反応は通常0度から室温で行われるが、場合により加熱することもある。

【0020】上記の製造方法により、親水部のホスホリルコリン基を任意の量で含有する重合体が簡単に得られる。生体適合機能を有するものとして、さらにホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ジホスファチジルグリセロールといった生体膜構成成分の構造を含有する重合体も設計出来る。重合体の親水部として、カルボン酸基、水酸基、1級～3級アミノ基、スルホン酸基、リン酸基、ポリオキシエチレン基、アンモニウム基、アミド、カルボキシペタイン、糖類等を含有してもよく、これらの種類及び含有量で、重合体の機能を設計できる。また、重合

体の疎水部として、C1～C22の直鎖状または分岐アルキル、コレステロール等の環状アルキル、オレイル等不飽和結合を含むアルキル基、ベンゼン環、ナフタレン環、ピレンをはじめとする炭化水素系芳香族、ピリジン環、イミダゾール、チアゾール、インドール等のヘテロ系芳香族、パーフルオロアルキル、ポリアルキルシロキサン等の疎水基を用途に応じて選択し、設計できる。疎水基の結合形態は、エステル、エーテル、アミド、ウレタン、尿素結合等により直接主鎖と結合されていても良いし、スペーサーを介して主鎖と結合されていても良い。スペーサーの種類としては、親水性のポリエチレンオキシド、疎水性のポリプロピレンオキシド、直鎖状アルキル（C2～C22）等が挙げられる。

【0021】一般式（1）及び（2）の本発明の重合体は、親水性及び保湿性に優れた重合体であり、上記の方法①により製造されることが好ましい。一般式（1）のR1は炭素原子数1～30の直鎖又は分岐アルキル基を表わし、異なるアルキル基を有する二種以上の構成単位Aを含んでもよい。構成単位Aと構成単位Bとの結合の規則性は限定されない。通常のラジカル重合により、アミノ基を有する重合体を製造するときはランダム結合になる。R2は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 、または、炭素原子数1～6の直鎖又は分岐アルキル基を表わし、二種以上の構成単位Bを含んでもよい。一般式

（2）のR3は炭素原子数6～30の直鎖又は分岐アルキル基を表わし、異なるアルキル基を有する二種以上の構成単位Cを含んでもよい。構成単位Dは親水性部分であり、重合体の親水性機能と疎水性機能とを調製する機能を持つ。構成単位Eはエーテル結合のスペーサーを介してホスホリルコリン基が結合する。A～Eは重合体の構成単位を表わす。A～Eは構成単位の組成を示す正数を示す。重合体構成単位的全単位数の合計を100として表わした場合には、A単位、B単位のみからなる重合体は、 $A : B = A : 100 - A$ で、また、C単位、D単位、E単位のみからなる重合体の組成は、 $C : D : E = C : D : 100 - (C + D)$ という関係で組成比を表わすことが出来る。一般式（3）は、ホスホリルコリン基が高分子反応により結合する前のアミノ基含有重合体である。一般式（3）の重合体はホスホリルコリン基を付加する前の重合体であるが、本発明の方法により重合体とホスホリルコリン基との様々なスペーサーをつけることが可能である。本発明の重合体はホスホリルコリン基に由来する効果を十分に発揮できる。本発明の重合体は、用途的に好ましい観点から、ポリマーが水溶性でありかつミセル形成することを期待して、スペーサーを導入し水溶性を高めている。

【0022】本発明の好ましい重合体の上記製造スキームを図1に示す。本発明の製造方法により、一官能のアルデヒド体から目的の本発明のホスホリルコリン基含有重合体が容易に得られることを示している。図2は、イ

ソシナネートと、OH基とのウレタン結合により、ホスホリルコリン基を導入する高分子反応により、ホスホリルコリン基含有重合体の製造方法のスキームを示す。このスキームでは、2つのOH基が2官能となり、架橋により3次元重合体が製造される。このように、ホスホリルコリン基を有するポリオール化合物から、成形加工が容易な2元共重合体を製造するには本発明の製造方法が優れている。なお、架橋ポリマーの用途としては、生体適合性透折膜や生体適合性ゲル、接着剤、塗料などである。一方のOH基をブロックし、プレポリマーとして使用できる。図3は、ホスホリルコリン基を含有する一官能のアルデヒド体を調製するスキームである。アルデヒド体とハイドレート体は平衡状態にある等価体である。

【0023】「ホスホリルコリン基を含有するポリリジン、ホスホリルコリン基を含有するポリアリルアミン」アミノ基を有するポリマーとしてポリリジン、ポリアリルアミンを使用し、上記一般式(4)で表わされるホスホリルコリン基を含有するポリリジン、上記一般式(5)で表わされるホスホリルコリン基を含有するポリアリルアミンを、本発明の製造方法により、製造することが出来る。すなわち、ポリリジン、ポリアリルアミンのアミノ基において、グリセロホスホリルコリンの酸化的解裂反応により得られたアルデヒド体あるいはハイドレート体との還元的アミノ化反応によりホスホリルコリン基の付加した一般式(4)または(5)の重合体を得ることが出来る。上記一般式(4)または(5)において、R1は、H、カルボニル基(CO)、アミド基(CONH)、エステル基(COO)を表わす。また、R1を介さずに、NHが直接R2に結合していてもよい。R2は、炭素原子数1~22の直鎖または分岐アルキル基、炭素原子数1~22の直鎖または分岐パーフルオロアルキル基、炭素原子数5~12の環状アルキル基、芳香族基、又は繰り返し単位1~20のエチレンオキシド若しくはプロピレンオキシド基を表わす。ポリリジン、ポリアリルアミンは、任意の分子量を有する市販品の重合体を使用することが出来る。また、R1及びR2の各種置換基を有する重合体は公知の方法により同様の製造方法により製造することが出来る。一般式(4)または(5)において、m、nは、それぞれ、ホスホリルコリン基の付加した構成単位と、ホスホリルコリン基の付加していない構成単位を表わす。また、重合体中の組成を表わす場合に、正の整数で示され、重合体構成単位的全単位数の合計を100として表わした場合には、m:n=m:100-mという関係で組成比を表わすことが出来る。

【0024】「皮膚外用剤」本発明のホスホリルコリン基含有重合体は、皮膚外用剤に配合すると、保湿効果、皮膚柔軟化効果、薬剤の経皮吸収性に優れた皮膚外用剤を提供出来る。本発明の皮膚外用剤は、上記一般式(1)、(2)、(4)、(5)で表わされる重合体

を、通常皮膚外用剤に用いられる他の成分、例えば、粉末成分、液体油脂、固体油脂、ロウ、炭化水素油、高級脂肪酸、高級アルコール、エステル油、シリコン油、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン界面活性剤、保湿剤、水溶性高分子、増粘剤、皮膜剤、紫外線吸収剤、金属イオン封鎖剤、低級アルコール、多価アルコール、糖、アミノ酸、有機アミン、高分子エマルジョン、pH調整剤、皮膚栄養剤、ビタミン、酸化防止剤、酸化防止助剤、香料、水等を必要に応じて適宜配合し、目的とする剤形に応じて常法により製造することが出来る。皮膚外用剤における配合量は特に制限がなく適宜決定されるが、通常0.01~20%(質量百分率)程度である。

【0025】

【実施例】以下に具体的な合成例を挙げる。本発明は下記の合成例に限定されない。共重合体の各構成単位の組成はNMRにより求めることが出来る。

【0026】合成例1 ホスホリルコリン基を含有するアルデヒド体

L- $\alpha$ -グリセロホスホリルコリン(450mg)を蒸留水15mlに溶解し、氷水浴中で冷却する。過ヨウ素酸ナトリウム(750mg)を添加し、2時間攪拌する。更にエチレングリコール(150mg)を添加して1晩攪拌する。反応液を減圧濃縮、減圧乾燥し、メタノールにより目的物を抽出する。構造式及びNMRスペクトルを図4に示す。

【0027】合成例2

ポリ(オクタデシルアクリルアミド-N-イソプロピルアクリルアミド-アミノエチルオキシエチルオキシエチルメタクリルアミド)共重合体

オクタデシルアクリルアミド1.5g、N-イソプロピルアクリルアミド2.6g、アミノエチルオキシエチルオキシエチルメタクリルアミドBoc体7gをジオキサン20mlに添加、室温で窒素気流下1時間攪拌した後、AIBN(10mg)を添加後、徐々に加熱を行い60℃で12時間加熱攪拌する。反応液を冷却し、溶媒を減圧留去、テトラヒドロフラン-ジエチルエーテルより再沈殿、減圧乾燥した後、得られたポリマーを塩化メチレン(100ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸1mlを添加して室温で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮後メタノール-ジエチルエーテルより再沈殿、減圧乾燥して目的物を得る。構造式及びNMRスペクトルを図5に示す。

【0028】合成例3

ポリ(オクタデシルアクリルアミド-N-イソプロピルアクリルアミド-ホスホリルコリン)共重合体

合成例2の共重合体1gを蒸留水50mlに溶解する。イオン交換樹脂(DOWEX 2X8-400)10gを添加して30分攪拌した後、樹脂をろ取り、ろ液を減圧蒸留、減圧乾燥する。ポリマーをメタノール50ml

に溶解し、合成例1のアルデヒド体1gを添加する。室温で2時間攪拌した後、水素化シアノホウ素酸ナトリウム300mgを添加し、一晚攪拌する。反応液を水中で透析し、凍結乾燥により目的とするポリマー1.3gを得る。構造式及びNMRスペクトルを図6に示す。上記と同様にして組成比の異なる重合体を製造できる。

#### 【0029】合成例4

NIPAM-アミノプロピルメタクリルアミド-オクタデシルアクリルアミド共重合体

N-イソプロピルアクリルアミド(1.7g)、N-(3-アミノプロピル)メタクリルアミドBoc体(4.5g)、オクタデシルアクリルアミド(480mg)をジオキサン(100ml)中に溶解し、窒素気流下で30分攪拌する。重合開始剤(アゾビスイソブチロニトリル)(12mg)を添加し、60℃で12時間攪拌する。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧濃縮した後、テトラヒドロフラン-ヘキサンにより再沈殿してポリマー(6.1g)を得る。更にポリマーをジクロロメタン(50ml)に溶解し、氷水浴中で冷却しながらトリフルオロ酢酸(8.2g)を添加する。1晩攪拌した後溶媒を減圧濃縮し、テトラヒドロフラン-ヘキサンにより再沈殿して目的とするポリマー(5.1g)を得る。構造式を図7に示す。

#### 【0030】合成例5

NIPAM-ホスホリルコリン-オクタデシルアクリルアミド共重合体

合成例4の共重合体1gを蒸留水50mlに溶解する。イオン交換樹脂(DOWEX 2X8-400)10gを添加して30分攪拌した後、樹脂をろ取り、ろ液を減圧蒸留、減圧乾燥する。ポリマーをメタノール50mlに溶解し、合成例1のアルデヒド体1.5gを添加する。室温で2時間攪拌した後、水素化シアノホウ素酸ナトリウム300mgを添加し、一晚攪拌する。反応液を水中で透析し、凍結乾燥により目的とするポリマー1.2gを得る。構造式を図8に示す。(構造式中のX、Y、Zは組成を示す正数である。以下同様に表わす。)

#### 【0031】合成例6

ポリジメチルシロキサン-ポリ(ベヘニルアクリレート-アミノプロピルメタクリルアミド)共重合体

ポリ(ポリジメチルシロキサン4,4'-アゾビス(4-シアノペンタノアミドプロピル))10g(ポリジメチルシロキサン部数平均分子量10000)、ベヘニルアクリレート1g、N-(3-アミノプロピル)メタクリルアミドBoc体5gをトルエン150ml-エタノール150ml混合液に添加、室温で窒素気流下1時間攪拌した後、徐々に加熱を行い90℃で12時間加熱攪拌した。反応液を冷却し、エタノールを添加して析出した沈殿をろ取り、減圧乾燥した。続いてポリマーをジクロロメタン100mlに溶解し、氷水浴中で冷却しながらトリフルオロ酢酸(20g)を添加する。1晩攪拌した後

溶媒を減圧濃縮し、エタノール-ヘキサンにより再沈殿して目的とするポリマー(12.7g)を得る。構造式を図9に示す。

#### 【0032】合成例7

ポリジメチルシロキサン-ポリ(ベヘニルアクリレート-ホスホリルコリン)共重合体

合成例6の共重合体1gをエタノール50mlに溶解する。イオン交換樹脂(DOWEX 2X8-400)10gを添加して30分攪拌した後、樹脂をろ取り、ろ液を減圧蒸留、減圧乾燥する。ポリマーをメタノール50mlに溶解し、合成例1のアルデヒド体1gを添加する。室温で2時間攪拌した後、水素化シアノホウ素酸ナトリウム300mgを添加し、一晚攪拌する。反応液を水中で透析し、凍結乾燥により目的とするポリマー1.1gを得る。構造式を図10に示す。

#### 【0033】合成例8

ポリエチレングリコール-ポリ(オレイルアクリルアミド-N-イソプロピルアクリルアミド-アミノエチルオキシエチルオキシエチルメタクリルアミド)共重合体

ポリ(ポリオキシエチレン4,4'-アゾビス(4-シアノペンタノエート))(ポリオキシエチレン部数平均分子量6000)10g、オレイルアクリルアミド0.5g、イソプロピルアクリルアミド10g、アミノエチルオキシエチルオキシエチルメタクリルアミド5gをジオキサン150mlに添加、室温で窒素気流下1時間攪拌した後、徐々に加熱を行い60℃で12時間加熱攪拌する。反応液を冷却し、溶媒を減圧留去し、テトラヒドロフラン-ジエチルエーテルより再沈殿、減圧乾燥して目的物とするポリマーを得る。構造式を図11に示す。

#### 【0034】合成例9

ポリエチレングリコール-ポリ(オレイルアクリルアミド-N-イソプロピルアクリルアミド-ホスホリルコリン)共重合体

合成例8の共重合体1gを蒸留水50mlに溶解する。イオン交換樹脂(DOWEX 2X8-400)10gを添加して30分攪拌した後、樹脂をろ取り、ろ液を減圧蒸留、減圧乾燥する。ポリマーをメタノール50mlに溶解し、合成例1のアルデヒド体1gを添加する。室温で2時間攪拌した後、水素化シアノホウ素酸ナトリウム300mgを添加し、一晚攪拌する。反応液を水中で透析し、凍結乾燥により目的とするポリマー1gを得る。構造式を図12に示す。

#### 【0035】合成例10 ホスホリルコリン基含有モノマー1

アミノプロピルメタクリルアミド(2g)、合成例1のアルデヒド体(2.5g)をメタノール(10ml)中に溶解し、室温で2時間攪拌した後、水素化シアノホウ素酸ナトリウム500mgを添加し、一晚攪拌する。反応液にエチレングリコール2gを添加し、3時間攪拌した後溶媒を減圧留去、析出した固体を減圧乾燥し、目的



物をメタノールより抽出する(2.8g)。構造式を図13に示す。

【0036】合成例11 ホスホリルコリン基含有モノマー2

アミノエチルオキシエチルオキシエチルメタクリルアミド(2.5g)、アルデヒド(合成例1)(2.5g)をメタノール(10ml)中に溶解し、室温で2時間攪拌した後、水素化シアノホウ素酸ナトリウム500mgを添加し、一晚攪拌する。反応液にエチレングリコール2gを添加し、3時間攪拌した後溶媒を減圧留去、析出した固体を減圧乾燥し、目的物をメタノールより抽出する(4g)。構造式を図14に示す。

【0037】合成例12 ホスホリルコリンホモポリマー

合成例10のモノマー1(5g)を蒸留水20mlに溶解し、窒素気流下室温で30分攪拌する。重合開始剤AIBN(10mg)を添加し、80℃で24時間加熱攪拌し、透析、凍結乾燥により目的とするポリマー3.4gを得る。構造式を図15に示す。

【0038】合成例13 ポリ(オクタデシルアクリルアミド-N-イソプロピルアクリルアミド-ホスホリルコリン)共重合体

合成例11のモノマー2(2g)、N-イソプロピルアクリルアミド(2g)、オクタデシルアクリルアミド(2g)をジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し、窒素気流下室温で30分攪拌する。重合開始剤AIBN(10mg)を添加し、80℃で24時間加熱攪拌し、透析、凍結乾燥により目的とするポリマー4.8gを得る。構造式を図16に示す。

【0039】合成例14 ホスホリルコリンポリリジンポリリジン(1g)及び合成例1のホスホリルコリンアルデヒド(2g)を蒸留水15mlに溶解し、室温で5時間攪拌する。水素化シアノホウ素酸ナトリウム500mgを添加し、一晚攪拌する。透析、凍結乾燥により精製し、目的物1.2gを得る。構造式を図17に示す。

【0040】合成例15 ホスホリルコリンポリアリルアミン

合成例1のホスホリルコリンアルデヒド1gをポリアリルアミン(0.3g)水溶液(15ml)に添加し、5時間室温で攪拌する。水素化シアノホウ素酸ナトリウム500mgを添加し、一晚攪拌する。透析、凍結乾燥により精製し、目的物0.4gを得る。構造式を図18に

示す。

【0041】合成例から分かるように、本発明の方法によれば希望するポリマー組成の重合体を容易に製造できる。合成例の重合体の構造を各図に示したが、重合体主鎖の構成単位のX、Y、Z、n、mは正の数である。上記と同様にして、様々な組成比、ホスホリルコリン基と重合体主鎖との様々な結合構造、様々な結合に関するスペーサーを有する重合体が製造できる。ホスホリルコリン基導入前の重合体(単独重合体及び共重合体)のモノマー組成を自由に変えることにより、例えば、ポリマー中に疎水部を10%も含有しているにもかかわらず水溶性を保った重合体が製造できる。従来のホスホリルコリン基を導入したモノマーによる重合体の製造では、モノマーの溶解性の問題から重合溶媒が限られ、希望する組成比率のポリマーを得ることは難しい。

【0042】次に、本発明の重合体を配合した皮膚外用剤の実施例について説明する。

【0043】(1) 保水効果及び皮膚柔軟化効果

上記合成例のポリマーを配合して保湿エッセンスを調整し、その保水効果の持続性及び皮膚柔軟化効果を比較した。処方及び結果を「表1」に示す。評価は専門家20名による官能評価の平均点により下記基準で判定した。

<保水効果>

3点：塗布後10時間以上保水効果が持続した。

2点：塗布後4時間以上10時間未満、保水効果が持続した。

1点：塗布後1時間以上4時間未満保水効果が持続した。

0点：保水効果の持続が1時間未満であった。

<皮膚柔軟化効果>

3点：1週間使用後皮膚が極めて柔軟になった。

2点：1週間使用後皮膚がやや柔軟になった。

1点：1週間使用しても皮膚の程度は変わらない。

0点：1週間使用後皮膚が硬くなった。

<判定>

◎：平均点が2.5～3点。

○：平均点が2～2.5点未満。

△：平均点が1～2点未満。

×：平均点が1点未満。

【0044】

【表1】

	比較例 1	比較例 2	比較例 3	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
ソルビトール	8	8	8	8	8	8	8	8	8
1,3-ブチレングリコール	5	5	5	5	5	5	5	5	5
エタノール	7	7	7	7	7	7	7	7	7
POEオレイルアルコールエーテル	1	1	1	1	1	1	1	1	1
オリーブ油	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
精製水	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余
ポリマー	なし	イソファン酸	ヒメジ酸	合成例3	合成例5	合成例7	合成例9	合成例14	合成例15
		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
保水効果	×	△	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎
皮膚柔軟化効果	△	○	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎

【0045】上記の「表1」の結果より、本発明の皮膚外用剤は優れた保湿性と皮膚柔軟性を有し、本発明の重合体は高い保水作用及び皮膚柔軟化作用を発揮することが分かる。

#### 【0046】(2) 経皮吸収促進効果

皮膚外用剤中の薬剤の経皮吸収促進効果を、特願平11-309225号公報に開示されている下記の方法により実施した。試験はin vitroの形態で行った。皮膚モデルとしてミニブタの皮膚を用いた。薬剤にアルブチンを使用し、この単純溶液（比較例4）及びこれに本発明の重合体を含む溶液（実施例7～12）をミニブ

タ皮膚に適用し、37℃で6時間インキュベートし、表皮を溶媒で抽出、単位重量あたりに含まれる薬剤量をHPLCにより定量し、経皮吸収量を比較した。結果を「表2」に示す。「表2」の薬剤経皮吸収量比は、（実施例処方中のアルブチンの吸収量／比較例7処方中のアルブチンの吸収量）の値である。この結果より、実施例におけるアルブチン経皮吸収が促進されており、本発明の重合体は皮膚外用剤中の薬剤の経皮吸収促進効果を発揮していることが分かる。

#### 【0047】

#### 【表2】

	比較例 7	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12
合成例3		0.5					
合成例5			0.5				
合成例7				0.5			
合成例9					0.5		
合成例14						0.5	
合成例15							0.5
アルブチン	6	6	6	6	6	6	6
生理食塩水	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余
薬剤経皮吸収量比	1	1.9	1.8	1.5	2.0	2.4	2.2

#### 【0048】

【発明の効果】本発明のホスホリルコリン基含有重合体は生体適合性及び保湿性が高く、有用な高分子材料であり、人工臓器、生体膜、医療用具のコーティング剤、ドラッグデリバリー、化粧品配合成分等の様々な応用分野がある。高分子反応による本発明の製造方法は、生体適合性高分子材料などとして具体的用途に最適なホスホリルコリン基含有重合体を自由に設計できるという大きな利点がある。ホスホリルコリン基に影響されることなく、主鎖の重合体の構造、分子量を自由に設計し用途に最適な材料を得て、その後に任意の量のホスホリルコリン基を付加させ、目的とする機能性高分子材料を容易に得ることが出来る。本発明のホスホリルコリン基含有重合体は、保水性、皮膚柔軟化、薬剤の経皮吸収性に優れているので、これを皮膚外用剤に配合することにより優れた皮膚外用剤を提供できる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】高分子反応によるホスホリルコリン基含有重合体の製造スキームである。

【図2】高分子反応によるホスホリルコリン基含有重合

体の製造スキームである。

【図3】ホスホリルコリン基を有する一官能のアルデヒド体を調製するスキームである。

【図4】合成例1の構造式及びNMRスペクトルである。

【図5】合成例2の構造式及びNMRスペクトルである。

【図6】合成例3の構造式及びNMRスペクトルである。

【図7】合成例4の構造式である。

【図8】合成例5の構造式である。

【図9】合成例6の構造式である。

【図10】合成例7の構造式である。

【図11】合成例8の構造式である。

【図12】合成例9の構造式である。

【図13】合成例10の構造式である。

【図14】合成例11の構造式である。

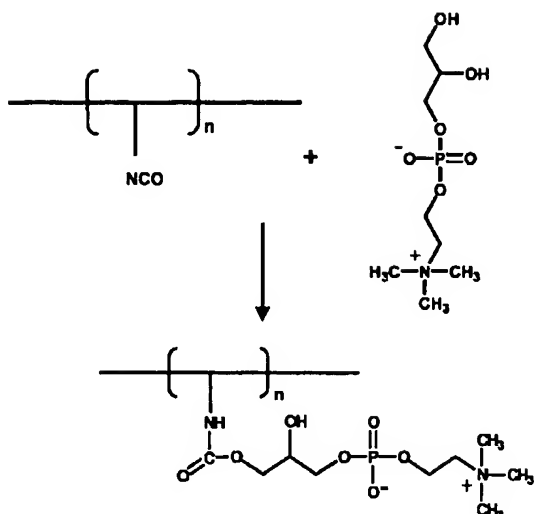
【図15】合成例12の構造式である。

【図16】合成例13の構造式である。

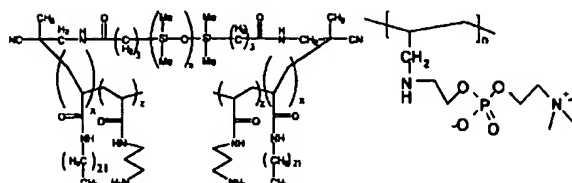
【図17】合成例14の構造式である。

$$\left[ \text{CH}_2 - \text{CH} \left( \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \right) \right]_X \left[ \text{CH}_2 - \text{CH} \left( \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+ \left( \text{CH}_3 \right)_3 \right) \right]_Y \left[ \text{CH}_2 - \text{CH} \left( \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+ \left( \text{CH}_3 \right)_3 \right) \right]_Z$$

【図2】

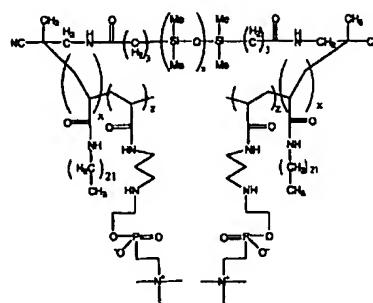


【図9】

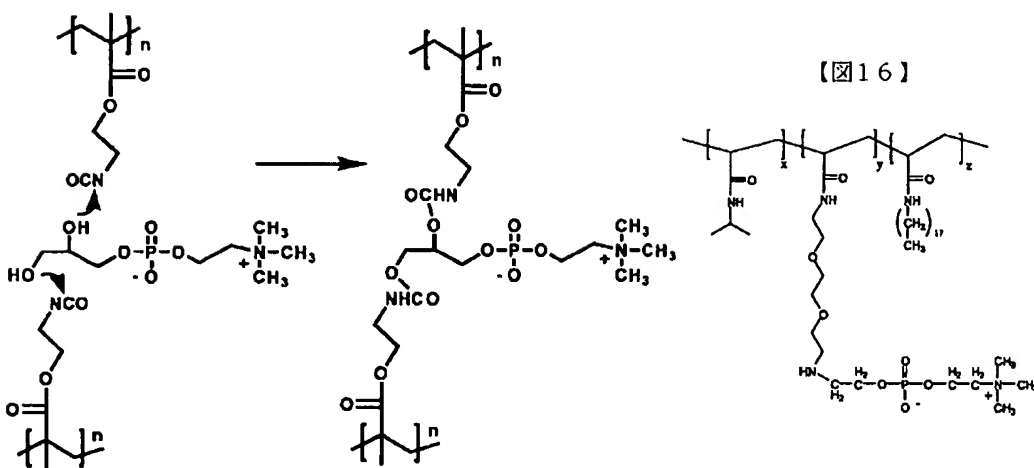


【図18】

【図10】

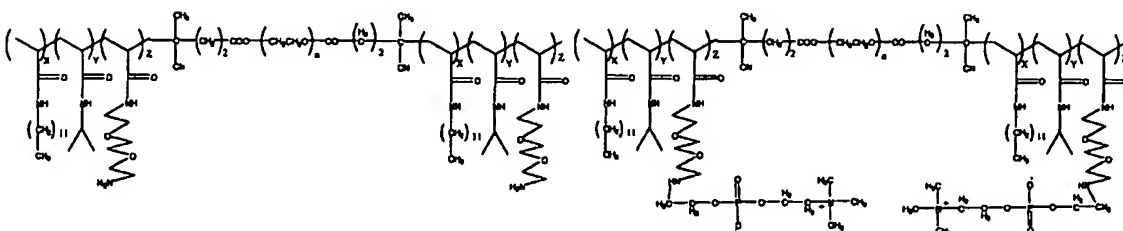


【図16】

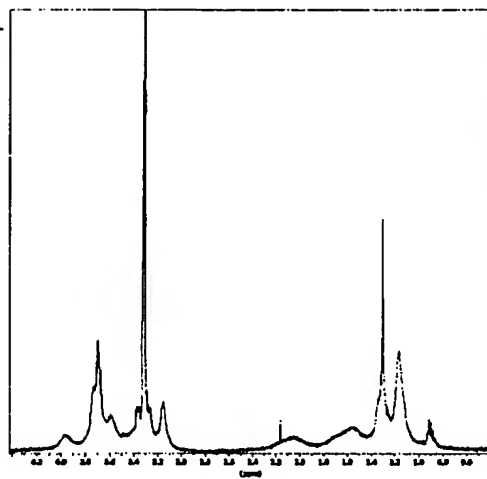
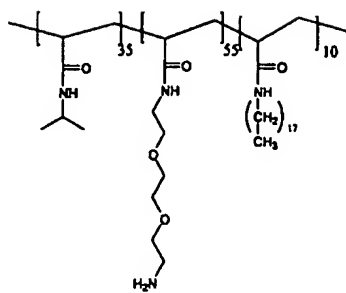


【図11】

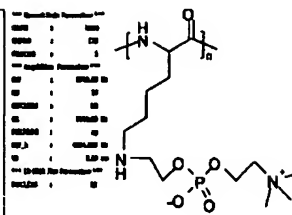
【図12】



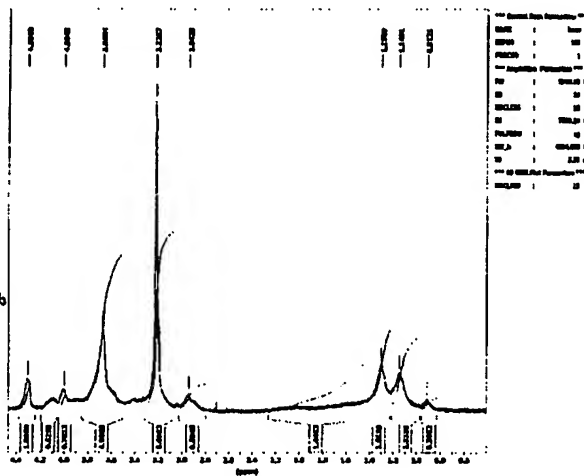
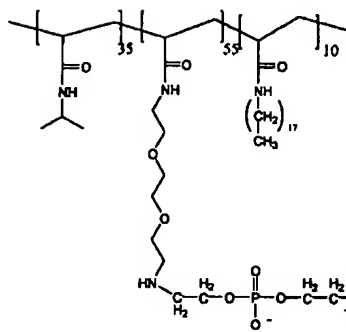
【図5】



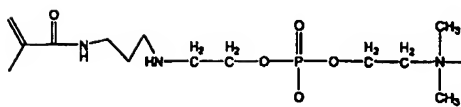
【図17】



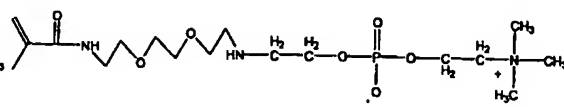
【図6】



【図13】



【図14】



フロントページの続き

(72)発明者 梁木 利男  
神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株  
式会社資生堂リサーチセンター(新横浜)  
内

(72)発明者 ウィニック フランソワズ  
カナダ国 ケベック ウェストモント  
(#2) アヴェニュー・オリヴィエ  
356

(13) 冊2003-40942 (P2003-409A)

Fターム(参考) 4C083 AA122 AC122 AC132 AC182  
AD571 AD572 CC04 DD23  
DD38 EE12  
4C086 AA01 AA02 DA42 MA16 MA63  
NA14 ZA89  
4J100 AM17Q AM21P BA32P BA66P  
CA04 JA51

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**